

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 2 mg (100 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 1 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino).

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 2 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino).

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 5 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino).

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 8 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).

1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnesticamente intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX

- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata o dove le piastrine non sono prontamente disponibili.

Emorragia postpartum severa

NovoSeven è indicato per il trattamento dell'emorragia postpartum severa, quando i medicinali uterotonici non sono sufficienti a raggiungere l'emostasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Nella gestione di una emorragia postpartum severa, deve essere consultato un adeguato team multidisciplinare che includa oltre gli ostetrici, anche anestesisti, specialisti di terapia intensiva e/o ematologi. Le pratiche di gestione standard devono restare attive, in base alle esigenze del singolo paziente. Si raccomanda il mantenimento di un'adeguata concentrazione di fibrinogeno e un'adeguata conta piastrinica per ottimizzare i benefici del trattamento con NovoSeven.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnesticamente intensa

Dose

NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione

Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.

Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)

L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

- 1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
- 2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi

Si raccomanda un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che può essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione deve essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2-3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva/intervento chirurgico

Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose deve essere ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento deve protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni

NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato. L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

Il range di dosaggio raccomandato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi si basa su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

La dose raccomandata per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di 3 dosi. La via di somministrazione raccomandata è la

somministrazione in bolo endovenoso poiché si può manifestare una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Emorragia postpartum severa

Range di dosaggio e intervallo di somministrazione

La dose raccomandata per il trattamento di episodi emorragici è di 60-90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso. Il picco di attività coagulante è atteso a 10 minuti. Può essere somministrata una seconda dose in base alla risposta clinica del singolo paziente.

In caso di risposta emostatica insufficiente, una seconda dose può essere somministrata dopo 30 minuti.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa, il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (CID) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o CID. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in donne in gravidanza o peripartum, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o CID. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Nell'emorragia postpartum severa e in gravidanza, le condizioni cliniche (parto, emorragia severa, trasfusione, CID, procedure chirurgiche/invasive e coagulopatia) sono noti fattori che contribuiscono al rischio tromboembolico; e in particolare al rischio tromboembolico venoso associato alla somministrazione di NovoSeven (vedere paragrafo 4.8).

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo medicinale possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

In caso di emorragie severe il medicinale deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

Nei pazienti con deficit di fattore VII devono essere monitorati il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Contenuto di sodio

Il medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, indicando che è essenzialmente 'senza sodio'.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofiliaci, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Gli antifibrinolitici sono usati anche per ridurre la perdita di sangue nelle donne con emorragia postpartum. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate durante gli studi clinici e provenienti da segnalazioni spontanee (post-marketing). In ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse al farmaco post-marketing (non quelle degli studi clinici) sono elencate con una frequenza "non nota".

Studi clinici condotti su 484 pazienti (includendo 4297 episodi di trattamento) con emofilia A e B, emofilia acquisita, deficit di fattore VII e tromboastenia di Glanzmann mostrano che le reazioni avverse al farmaco sono comuni ($\geq 1/100$ $< 1/10$). Essendo il numero totale di episodi di trattamento negli studi clinici inferiore a 10.000, la frequenza di reazione avversa al farmaco più bassa possibile che può essere assegnata è rara ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$).

Le reazioni avverse al farmaco più frequenti sono piressia ed eruzione cutanea (non comune: $\geq 1/1.000$ $< 1/100$), e le reazioni avverse al farmaco più gravi includono gli eventi tromboembolitici venosi (non comune $\geq 1/1.000$ $< 1/100$) ed eventi tromboembolici arteriosi (rara: $\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$).

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente

Tabella 1 Reazione avverse da studi clinici e segnalazioni spontanee (post-marketing)

Sistema di classificazione MedDRA	Non comune ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		– Coagulazione intravascolare disseminata (vedere paragrafo 4.4.) – Relativi risultati di laboratorio, compresi	

		elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4)	
		- Coagulopatia	
Patologie gastrointestinali		- Nausea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Diminuizione della risposta terapeutica* - Piressia	- Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione	
Disturbi del sistema immunitario		- Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)	- Reazione anafilattica
Esami diagnostici		- Aumenti dei prodotti di degradazione della fibrina - Aumenti dei livelli di alanina amnotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina	
Patologie del sistema nervoso		- Mal di testa	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Eruzione cutanea (inclusa dermatite allergica ed esantema eritematoso) - Prurito e orticaria		- Vampate - Angioedema
Patologie vascolari	- Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)	- Eventi tromboembolici arteriosi (infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) - Angina pectoris	- Trombo intracardiaco

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune ($\geq 1/100 < 1/10$)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. Nei pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere monitorati gli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici - arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni ($\geq 1/100 < 1/10$) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi di trattamento): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Donne con emorragia postpartum severa

In uno studio clinico randomizzato in aperto, sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi in 2 delle 51 pazienti trattate con una singola dose di NovoSeven (dose mediana 58 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e in nessuna delle 33 pazienti non trattate con NovoSeven; non sono stati riportati eventi tromboembolici arteriosi in nessuno dei due gruppi.

In 4 studi non interventistici, sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi in 3 delle 358 (0,8%) pazienti trattate con NovoSeven (intervallo di dose mediana 63-105 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ed eventi tromboembolici arteriosi sono stati riportati in 1 (0,3%) paziente trattata con NovoSeven.

Per i fattori noti che contribuiscono al rischio tromboembolico associato alla gravidanza e a una emorragia postpartum severa, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg. Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione

NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici

L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Il tempo per raggiungere il picco dell'attività coagulante dopo la somministrazione di NovoSeven è stato di circa 10 minuti in soggetti sani ed in pazienti con emofilia.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla CID.

Efficacia clinica e sicurezza

Carenza congenita di FVII

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatriche (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose mediana per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose mediana di 3 dosi a settimana (da 1 a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti chirurgici hanno avuto eventi tromboembolici.

Tromboastenia di Glanzman

Un studio di registro osservazionale (F7HAEM-3521) ha compreso 133 soggetti con trombastenia di Glanzmann trattati con NovoSeven. La dose mediana per infusione per trattamento di 333 episodi emorragici è stata di 90 µg/kg (da 28 a 450 µg/kg). NovoSeven è stato usato in 157 procedure chirurgiche, alla dose mediana di 92 µg/kg (fino a 270 µg/kg).

Il trattamento con NovoSeven, da solo o in combinazione con antifibrinolitici e/o piastrine, è stato definito efficace quando il sanguinamento è stato interrotto per almeno 6 ore. I tassi di efficacia sono stati rispettivamente dell'81% e dell'82% nei pazienti con refrattarietà positiva o negativa alle trasfusioni di piastrine e del 77% e 85%, rispettivamente, nei pazienti risultati positivi o negativi per gli anticorpi alle piastrine. Lo stato positivo indica almeno un test positivo ad ogni ammissione.

Emorragia postpartum severa

L'efficacia e la sicurezza di NovoSeven sono state valutate in uno studio clinico multicentrico in aperto in 84 donne con emorragia postpartum severa. Le pazienti sono state randomizzate al trattamento con una singola dose di 60 µg/kg di NovoSeven (in aggiunta allo standard di cura; N=42) o alla terapia di riferimento (solo standard di cura; N=42), in seguito al fallimento dell'uterotonico (sulprostano). I gruppi di trattamento erano ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche e di trattamento dell'emorragia postpartum prima della randomizzazione. Il fibrinogeno e l'acido tranexamico facevano parte dello standard di cura. Le informazioni sull'uso di fibrinogeno/acido tranexamico erano disponibili da circa il 57% delle pazienti nel gruppo NovoSeven e dal 43% delle pazienti nel gruppo di riferimento. Da queste, circa il 40% delle pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto fibrinogeno/acido tranexamico. Il sanguinamento è stato considerato interrotto (cioè il trattamento ha avuto successo) quando il flusso sanguigno stimato è diminuito a meno di 50 ml ogni 10 minuti entro i 30 minuti successivi alla randomizzazione. Se l'emorragia era incontrollata o non trattabile, sono state prese in considerazione procedure invasive.

Nell'analisi primaria, un minor numero di donne nel gruppo NovoSeven (21 vs 35) ha avuto almeno una procedura di embolizzazione e/o legatura rispetto al gruppo di riferimento, corrispondente a una riduzione relativa del rischio statisticamente significativa del 40% per il gruppo NovoSeven rispetto al gruppo di riferimento (rischio relativo = 0,60 (intervallo di confidenza al 95%: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

Nel gruppo di riferimento, 8 delle 42 pazienti hanno ricevuto NovoSeven in ritardo come trattamento compassionevole nel tentativo di evitare l'isterectomia di salvataggio, che ha avuto successo in 2 casi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, eliminazione e linearità

Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di rFVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di rFVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione

medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.

L'emivita terminale media era tra 3,9 e 6,0 ore.

I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità di dose.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, eliminazione e linearità

Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di rFVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatriche (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.

Il volume di distribuzione medio allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatriche e 159 ml/kg negli adulti.

La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre l'emivita terminale media è risultata pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi.

La clearance è correlata all'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.

La proporzionalità di dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosaggi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione ed eliminazione

La farmacocinetica dopo singola dose di rFVIIa, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:

Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).

In vivo, il recupero medio nel plasma è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

Emorragia postpartum severa

La farmacocinetica di NovoSeven nelle pazienti con emorragia postpartum severa non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici di rFVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio cloruro

Calcio cloruro diidrato

Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Saccarosio
Metionina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Istidina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C.

Flaconcino

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25°C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

In siringa (50 ml polipropilene) esclusivamente in ambiente ospedaliero

La ricostituzione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e validate da personale adeguatamente formato. In queste condizioni, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C se conservata in una siringa da 50 ml (polipropilene). Se non utilizzato immediatamente, le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e il tempo di conservazione in uso non deve essere più lungo di quanto sopra indicato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

- Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
- Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
- Non congelare.
- Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il solvente di NovoSeven è fornito in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La confezione di NovoSeven 1 mg (50 KUI)/NovoSeven 2 mg (100 KUI) contiene

- 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 siringa preriempita (3 ml) con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo
- 1 adattatore per flaconcino, con un filtro particolato integrato con pori di dimensione di 25 micrometri.

La confezione di NovoSeven 5 mg (250 KUI)/NovoSeven 8 mg (400 KUI) contiene

- 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 siringa preriempita (10 ml) con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo
- 1 adattatore per flaconcino, con un filtro particolato integrato con pori di dimensione di 25 micrometri

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e da un sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente di NovoSeven è fornito in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Seguire le procedure come descritto sotto.

Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.
- Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. Non togliere l'adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall'adattatore.
- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.
- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l'uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

Somministrazione

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciarlo tornare indietro da solo, mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.
- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.
Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.
- Svitare l'adattatore con il flaconcino.
- NovoSeven è pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Procedura per l'unione di flaconcini per esclusivo uso ospedaliero:

Negli studi in vitro, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C in una siringa da 50 ml (polipropilene). La compatibilità con il prodotto è stata dimostrata per il sistema costituito da una siringa da 50 ml (polipropilene), un tubo per infusione da 2 m (polietilene) e filtri in linea con dimensione dei pori da 0,2 a 5 micrometri.

Unione di flaconcini (solo per uso ospedaliero):

- Tutti i passaggi devono essere completati in condizioni asettiche controllate e validate da personale addestrato.
- Se non ricostituiti, raggruppati o usati come raccomandato, i tempi e le condizioni in uso precedenti l'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.
- Assicurarsi che venga utilizzato un adattatore per flaconcino.
- Ricostituire il prodotto come descritto sopra in *Ricostituzione*. Svitare la siringa vuota dall'adattatore per flaconcino e assicurarsi che un adattatore per flaconcino sia collegato al flaconcino contenente il prodotto ricostituito.
- Ripetere la procedura con il numero appropriato di flaconcini aggiuntivi, siringhe preriempite e adattatori per flaconcino.
- Aspirare circa 5 ml di aria sterile nella siringa da 50 ml (polipropilene). Avvitare saldamente la siringa sull'adattatore per flaconcino fino a quando non si avverte resistenza. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere delicatamente l'asta dello stantuffo per iniettare un po' d'aria nel flaconcino. Ruotare la siringa con il flaconcino capovolto e prelevi il contenuto del flaconcino nella siringa.
- Ripetere la procedura sopra descritta con i rimanenti flaconcini con prodotto ricostituito, per ottenere il volume desiderato nella siringa.
- Per la somministrazione deve essere garantito un filtro in linea con una dimensione dei pori compresa tra 0,2 e 5 micrometri. Accertarsi che la siringa, il tubo di infusione e il filtro in linea siano adescati e privi di aria prima della somministrazione.
- La siringa con il medicinale adeguatamente ricostituito è ora pronta per la somministrazione in una pompa per infusione marcata CE (che accetta una siringa da 50 ml).
- La pompa per infusione deve essere utilizzata solo da personale ospedaliero addestrato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

EU/1/96/006/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 09 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per l'invio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP, concordato e presentato presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

eptacog alfa (attivato) 1 mg/flaconcino (50 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:

1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 1 mg
Polvere per iniezione
eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 2 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

eptacog alfa (attivato) 2 mg/flaconcino (100 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:

- 1 flaconcino di polvere
- 1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
- 1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 2 mg
Polvere per iniezione
eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 ml

6. ALTRO

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 5 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

eptacog alfa (attivato) 5 mg/flaconcino (250 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

NovoSeven 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 5 mg
Polvere per iniezione
eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

6. ALTRO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 8 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

eptacog alfa (attivato) 8 mg/flaconcino (400 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 8 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino in polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 8 mg
Polvere per iniezione
eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 ml

6. ALTRO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 2 mg (100 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

eptacog alfa (attivato)

Legga attentamente questo foglio prima di eseguire questa iniezione, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoSeven e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven
3. Come usare NovoSeven
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoSeven
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Sul retro della pagina: istruzioni su come usare NovoSeven

1. Che cosa è NovoSeven e a che cosa serve

NovoSeven è un fattore della coagulazione del sangue. Quando i fattori di coagulazione presenti nel corpo non funzionano, questo farmaco induce la coagulazione del sangue nel punto in cui si verifica un'emorragia.

NovoSeven è utilizzato per il trattamento di emorragie e per prevenire un sanguinamento eccessivo a seguito di un intervento chirurgico o di altri importanti trattamenti. Il trattamento precoce con NovoSeven riduce la quantità e la durata dei sanguinamenti, inclusi i sanguinamenti articolari. Questo riduce la necessità di ospedalizzazione e l'assenza dal posto di lavoro e da scuola.

E' utilizzato in alcuni gruppi di persone:

- *Se è emofilico sin dalla nascita* e se non risponde in modo normale al trattamento con i fattori VIII o IX della coagulazione
- *Se ha una emofilia acquisita*
- *Se ha una carenza di Fattore VII*
- *Se ha una tromboastenia di Glanzmann* (un disordine della coagulazione) e le sue condizioni che non possono essere trattate efficacemente con una trasfusione piastrinica, o se le piastrine non sono prontamente disponibili.

NovoSeven può essere somministrato da un medico per il trattamento di gravi emorragie dopo il parto, anche se lei non ha una malattia emorragica.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven

Non usi NovoSeven

- Se è allergico a eptacog alfa (principio attivo di NovoSeven) o ad uno qualsiasi degli altri componenti contenuti nel medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se è allergico alle proteine bovine, di topo o di criceto (come ad esempio al latte di mucca).

- ▶ Se si manifesta uno qualsiasi di questi casi, non usi NovoSeven. Si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con NovoSeven, faccia attenzione a ciò che le dice il medico:

- Se si è recentemente sottoposto a intervento chirurgico
- Se ha subito recentemente una lesione da schiacciamento
- Se le dimensioni delle arterie sono ridotte a causa di una malattia
- Se ha un aumento del rischio della formazione di coaguli del sangue (trombosi)
- Se ha un grave disturbo epatico
- Se soffre di una grave infezione del sangue
- Se è predisposto a *coagulazione intravascolare disseminata* (CID, una condizione per cui si sviluppano coaguli nei vasi sanguigni) deve essere seguito attentamente.

- ▶ Se rientra in una qualsiasi delle condizioni descritte, contatti il medico prima di eseguire l'iniezione.

Altri medicinali e NovoSeven

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o dovrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi NovoSeven contemporaneamente al *concentrato di complesso protrombinico* o al rFXIII. Parli con il medico prima di usare NovoSeven se fa anche uso di prodotti con fattore VIII e IX.

Vi è una esperienza limitata sull'uso di NovoSeven in associazione con medicinali chiamati *farmaci antifibrinolitici* (come per esempio acido aminocaproico e acido tranexamico) usati anch'essi per il controllo delle emorragie. Parli con il medico prima di assumere NovoSeven con questi medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando, o se sta programmando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di usare NovoSeven.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non vi sono studi sull'effetto di NovoSeven e la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia non c'è nessuna motivazione clinica per pensare che possa avere effetto su tale capacità.

NovoSeven contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare NovoSeven

NovoSeven polvere deve essere ricostituito con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglio illustrativo.

NovoSeven polvere deve essere miscelato con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglietto illustrativo.

Quando trattarsi

Cominci il trattamento dell'emorragia il più presto possibile, idealmente entro le prime 2 ore.

- In caso di emorragia lieve o moderata, deve trattarsi il più presto possibile, idealmente a casa.
- In caso di emorragia grave, deve contattare il medico. Normalmente le emorragie gravi sono trattate in ospedale e lei può somministrarsi la prima dose di NovoSeven durante il tragitto verso l'ospedale.

Non proseguire il trattamento per oltre 24 ore senza consultare il medico:

- Ogni volta che usa NovoSeven, informi il medico o l'ospedale appena possibile.
- Se non è possibile controllare l'emorragia entro 24 ore, contatti il medico immediatamente. Avrà bisogno di un trattamento ospedaliero.

Dose

La prima dose deve essere somministrata il più presto possibile dopo l'inizio dell'emorragia. Consulti il medico per informazioni su quando e per quanto tempo effettuare le somministrazioni.

La dose verrà stabilita dal medico, sulla base del suo peso corporeo, delle sue condizioni e del tipo di emorragia.

Per ottenere i migliori risultati, segua attentamente la dose prescritta. Il medico può cambiare la dose.

Se ha l'emofilia:

La dose in genere è di 90 microgrammi per ogni chilogrammo di peso: può ripetere l'iniezione ogni 2-3 ore fino a quando l'emorragia è sotto controllo.

Il medico può raccomandare una singola dose di 270 microgrammi per ogni chilogrammo di corporeo. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo alla somministrazione di questa singola dose nei pazienti oltre i 65 anni.

Se ha carenza di Fattore VII:

La dose è in genere compresa tra 15 e 30 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se ha la tromboastenia di Glanzmann:

La dose usuale è di 90 microgrammi (compresa tra 80 e 120 microgrammi) per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se prende più NovoSeven di quanto deve

Se si inietta troppo NovoSeven, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica una iniezione di NovoSeven

Se ha dimenticato un'iniezione di NovoSeven, o se desidera interrompere il trattamento, consulti immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Raro (*può interessare 1 caso ogni 1000 episodi di trattamento*)

- Allergia, ipersensibilità o reazioni anafilattiche. I segni possono includere, eruzioni cutanee, prurito, arrossamento, orticaria; difficoltà nella respirazione; sentirsi debole e stordito; gonfiore grave della lingua delle labbra o del sito di iniezione.
- Coaguli di sangue nelle arterie o nel cuore (che possono causare un attacco di cuore o angina pectoris), nel cervello (che possono causare ictus) o nell'intestino e nei reni. I segni possono includere forti dolori al torace, affanno, confusione, difficoltà nel parlare o nel muoversi (paralisi) o dolori addominali.

Non comuni (*può interessare 1 caso ogni 100 episodi di trattamento*)

- Coaguli di sangue nelle vene dei polmoni, delle gambe, del fegato, dei reni o del sito di iniezione. I segni possono includere difficoltà nella respirazione, gonfiore e arrossamenti dolorosi delle gambe o dolori addominali.
- Mancanza di effetti o diminuzione di questi in risposta al trattamento.

- ▶ Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga al medico immediatamente. Lo informi che sta utilizzando NovoSeven.

Riferisca al medico se ha avuto in passato reazioni allergiche poiché può aver bisogno di essere seguito più attentamente. Nella grande maggioranza dei casi di coagulazione del sangue, i pazienti avevano una predisposizione ad eventi trombotici.

Altri effetti indesiderati

(può interessare 1 caso ogni 1000 episodi di trattamento)

- Nausea
- Mal di testa
- Cambiamenti in alcuni valori emato-epatici.

Altri effetti indesiderati non comuni

(può interessare 1 caso ogni 100 episodi di trattamento)

- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, prurito e orticaria.
- Febbre.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoSeven

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sulle etichette. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare polvere e solvente a temperatura inferiore a 25°C.
- Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
- Non congelare.
- Utilizzare NovoSeven subito dopo aver ricostituito la polvere con il solvente per evitare infezioni. Se non utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione, deve conservare il flaconcino con l'adattatore e la siringa ancora attaccata in frigorifero tra 2°C e 8°C per non più di 24 ore. Non congeli la soluzione miscelata di NovoSeven e la protegga dalla luce. Non conservi la soluzione senza il parere del medico o dell'infermiere.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoSeven

- Il principio attivo è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione (eptacog alfa attivato).
- Gli altri componenti nella polvere sono cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, acido cloridrico, idrossido di sodio. I componenti del solvente sono istidina, acido cloridrico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

La polvere per soluzione iniettabile contiene: 1 mg/flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino), 2 mg/flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino), 5 mg/flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino) o 8 mg/flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).

Dopo la ricostituzione 1 ml di soluzione contiene 1 mg di eptacog alfa (attivato).

1KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Descrizione dell'aspetto di NovoSeven e contenuto della confezione

Il flaconcino della polvere contiene polvere bianca e la siringa preriempita contiene una soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita è incolore. Non usare la soluzione ricostituita se si osserva formazione di particelle o alterazione di colore.

Ogni confezione di NovoSeven contiene:

- 1 flaconcino con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo

Dimensioni della confezione: 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) e 8 mg (400 KUI).

Si prega di fare riferimento alla scatola esterna per informazioni sul contenuto di ogni confezione in uso.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Istruzioni su come usare NovoSeven

LEGGA ATTENTAMENTE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DI USARE NOVOSEVEN

NovoSeven è fornito in polvere. Prima dell'iniezione (somministrazione) deve ricostituirla con il solvente fornito nella siringa. Il solvente è una soluzione di istidina. NovoSeven ricostituito deve essere iniettato in vena (iniezione endovenosa). Il materiale contenuto in questa confezione è stato progettato per ricostituire ed iniettare NovoSeven.

Avrà bisogno anche di un set di somministrazione (tubicino ed ago a farfalla, tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti).

Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di NovoSeven.

Non usi il materiale senza una formazione adeguata da parte del medico o dell'infermiere.

Lavi sempre le mani e si assicuri che l'area circostante sia pulita.

Quando prepara e inietta il medicinale direttamente in vena, è importante **usare una tecnica asettica e in assenza di germi**. Una tecnica non appropriata può introdurre germi che possono causare infezioni.

Non apra il materiale fino a quando non è pronto ad usarlo.

Non usi il materiale se è caduto o se è danneggiato. Usi invece una nuova confezione.

Non usi il materiale se è scaduto. Usi invece una nuova confezione. La data di scadenza è stampata dopo 'SCAD' sulla confezione esterna, sul flaconcino, sull'adattatore e sulla siringa preriempita.

Non usi il materiale se sospetta che sia contaminato. Usi invece una nuova confezione.

Non getti nessun elemento fino a quando non ha iniettato la soluzione ricostituita.

Il materiale è solo per singolo uso.

Contenuto

La confezione contiene:

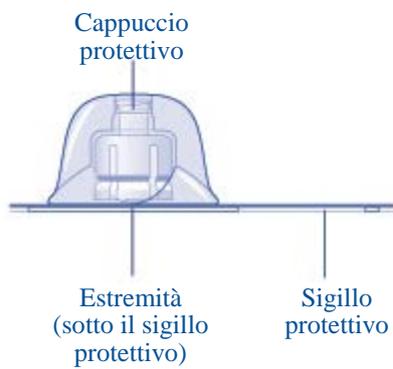
- 1 flaconcino con NovoSeven polvere
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente
- 1 stantuffo (posto sotto la siringa)

Descrizione

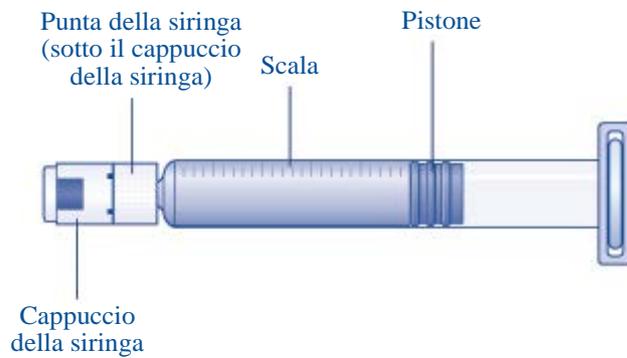
Flaconcino con NovoSeven polvere



Adattatore per flaconcino

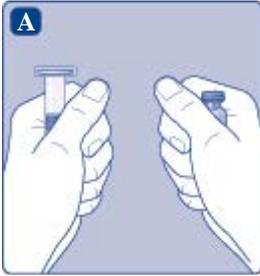
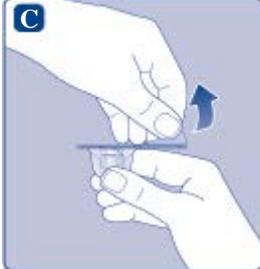


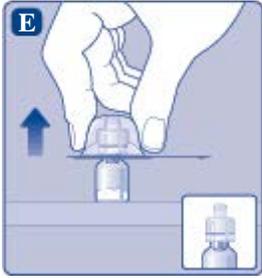
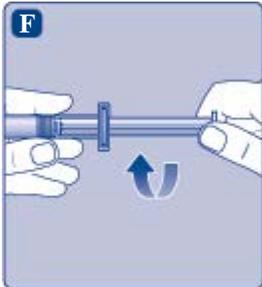
Siringa preriempita con solvente



Stantuffo



<p>1. Preparare il flaconcino e la siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estragga il numero di confezioni di NovoSeven di cui ha bisogno. • Controlli la data di scadenza. • Controlli il nome, dosaggio e colore della confezione, per assicurarsi che contenga il prodotto giusto. • Lavi le mani e le asciughi adeguatamente con un asciugamano pulito o con un asciugatore per mani. • Prenda il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita dalla scatola. Lasci lo stantuffo intatto nella confezione. • Porti il flaconcino e la siringa a temperatura ambiente (non sopra 37°C). Può fare questo tenendoli tra le mani fino a quando non sente che sono caldi come le mani. • Non usi un altro metodo per scaldare il flaconcino e la siringa preriempita. 	 <p>Illustration A shows two hands. The left hand holds a syringe with the plunger partially inserted into the barrel. The right hand holds a small vial with a stopper. The background is light blue.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio di gomma è allentato o mancante, non usi il flaconcino. • Pulisca il tappo di gomma con un tampone sterile imbevuto di alcool e lo lasci asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso per assicurarsi che sia il più possibile privo di germi. • Non tocchi il tappo di gomma con le dita per evitare il trasferimento di germi. 	 <p>Illustration B shows a hand holding a vial. A blue arrow points upwards from the rubber stopper, indicating the direction of cleaning or the removal of the cap.</p>
<p>2. Agganci l'adattatore per flaconcino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore per flaconcino. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore. • Non estragga l'adattatore dal cappuccio protettivo con le dita. Se tocca l'estremità dell'adattatore per flaconcino, ci può essere il trasferimento di germi. 	 <p>Illustration C shows a hand holding a small adapter. A blue arrow points to the right, indicating the removal of a protective seal or cap from the adapter.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Posizioni il flaconcino su una superficie piana e solida. • Ruoti il sigillo protettivo, e agganci l'adattatore sul flaconcino. <p>Una volta attaccato, non rimuova l'adattatore dal flaconcino.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Prema leggermente il cappuccio protettivo con il pollice e l'indice come mostrato. <p>Rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore.</p> <p>Non sollevi l'adattatore dal flaconcino quando rimuove il cappuccio protettivo.</p>	
<p>3. Agganciare lo stantuffo e la siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prenda lo stantuffo dall'estremità finale e lo estraiga dalla confezione. Non tocchi i lati e la filettatura dello stantuffo. Se tocca i lati o la filettatura, ci può essere il trasferimento di germi. • Inserisca immediatamente lo stantuffo nella siringa, avvitandolo in senso orario all'interno della siringa preriempita fino a quando non avverte una resistenza. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio della siringa dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura. <p>Non tocchi la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se tocca la punta della siringa, ci può essere il trasferimento di germi.</p> <p>Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usi la siringa preriempita.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Avviti la siringa preriempita con attenzione sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza. 	

4. Ricostituisca la polvere con il solvente

- **Tenga la siringa preriempita leggermente inclinata** con il flaconcino rivolto verso il basso.
- **Prema lo stantuffo per** iniettare tutto il solvente nel flaconcino.



- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo e ruoti delicatamente** il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie.

Non agiti il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

- **Controlli la soluzione ricostituita.** Deve essere incolore. **Se nota particelle visibili o alterazioni del colore, non la usi.** Usi invece una nuova confezione.



Usi NovoSeven ricostituito immediatamente per evitare infezioni.

Se non può usarlo subito, vedere paragrafo 5 *Come conservare NovoSeven* sull'altro lato di questo foglio illustrativo.

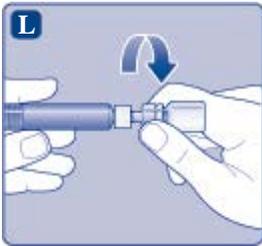
Non conservi la soluzione ricostituita senza il consiglio del medico o dell'infermiere.

(I)

Se la sua dose richiede più di un flaconcino, ripeta i punti da **A** a **J** con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite fino a quando non raggiunge la dose di cui ha bisogno.

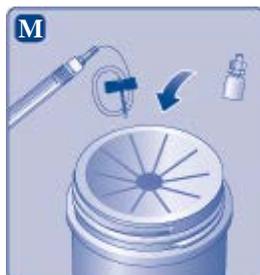
- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo.**
- **Ruoti la siringa** con il flaconcino rivolto verso il basso.
- **Smetta di premere lo stantuffo e lo lasci tornare indietro** da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa.
- **Tiri leggermente indietro lo stantuffo** per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa.
- Se ha bisogno solo di una parte della soluzione ricostituita, usi la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione aspira, come da istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.
- Se, a questo punto, c'è troppa aria nella siringa, inietti l'aria nel flaconcino.



<ul style="list-style-type: none"> • Tenendo il flaconcino verso il basso, picchietti delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. • Spinga lentamente lo stantuffo fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sviti l'adattatore con il flaconcino. • Non tocchi la punta della siringa. Se tocca la punta della siringa, ci può essere il trasferimento di germi. 	
<p>Iniettare NovoSeven con la siringa preriempita attraverso connettori senza ago per cateteri venosi centrali</p> <p>Attenzione: la siringa preriempita è di vetro ed è stata progettata per essere compatibile con i connettori standard luer-lock. Alcuni connettori senza ago con una punta interna, sono incompatibili con le siringhe preriempite. Questa incompatibilità può impedire la somministrazione del farmaco e/o determinare danni al connettore senza ago.</p> <p>Segua le istruzioni per l'uso dei connettori senza ago. La somministrazione attraverso un connettore senza ago può richiedere il prelievo della soluzione ricostituita in una siringa di plastica standard luer-lock da 10 ml. Questo passaggio deve essere fatto dopo il punto J.</p>	
<p>5. Inietti la soluzione ricostituita</p> <p>NovoSeven è ora pronto per iniettarlo in vena.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inietti la soluzione ricostituita secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere. • Inietti lentamente per 2 - 5 minuti. <p>Inietti la soluzione attraverso un sistema di accesso venoso centrale (CVC) come ad esempio un catetere venoso centrale o un port sottocutaneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usi una tecnica asettica e in assenza di germi. Segua le istruzioni sull'uso del connettore e del catetere venoso centrale (CVC) come suggerito dal medico o dall'infermiere. • L'iniezione all'interno di un CVC richiede l'uso di una siringa sterile da 10 ml per il prelievo della soluzione ricostituita. • Se il tubicino del CVC ha bisogno di essere lavato prima o dopo l'iniezione con NovoSeven, usi una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml. 	

Smaltimento

- **Dopo l'iniezione**, getti la siringa con il set di somministrazione, il flaconcino con l'adattatore, NovoSeven non utilizzato e altri materiali di scarto come indicato dal medico o dall'infermiere.
- Non li getti insieme ai rifiuti domestici.



Non smonti il materiale prima dello smaltimento.

Non riusi il materiale.